

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Nikolina Vlajić**

**Psihofarmaci u oboljelih od demencije**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za psihijatriju, KBC Zagreb, pod vodstvom mentorice doc.dr.sc. Marine Šagud i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

## Kratice

AMPA –  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionska kiselina

APOE – apolipoprotein E

APP – amiloidni prekursori protein

BPSD – behavioral and psychotic symptoms

CT – kompjutorizirana tomografija

CVI – cerebrovaskularni inzult

DLB – demencija s Lewyjevim tjelešcima

DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DVT – duboka venska tromboza

EPS – ekstrapiramidni simptomi

FDA – Food and Drug Administration

FTD – frontotemporalna demencija

FTLD – frontotemporalna lobarna degeneracija

LPE- long-term potentiation

MR – magnetna rezonancija

NCD – neurocognitive disorder

NMDA – N-metil-D-aspartat

PET – pozitron emisijska tomografija

PSEN1 – presenilin 1

PSEN2 – presenilin 2

ROS – reactive oxygen species

SPECT – single-photon emission computed tomography

## SADRŽAJ

### Popis skraćenica

|   |    |
|---|----|
| 1. Sažetak  |    |
| 2. Summary  |    |
| 3. Uvod.....  | 1  |
| 4. Demencije.....   | 2  |
| 5. Ireverzibilne demencije.....                                     | 8  |
| 5.1. Alzheimerova demencija.....                                    | 8  |
| 5.2. Demencija sa Lewyjevim tjelešcima.....                         | 11 |
| 5.3. Frontotemporalna demencija.....                                | 13 |
| 5.4. Vaskularna demencija.....                                      | 15 |
| 6. Bihevioralni i psihotični simptomi u oboljelih od demenciji..... | 17 |
| 7. Lijekovi u liječenju demencije.....                              | 20 |
| 7.1. Memantin.....  | 20 |
| 7.2. Inhibitori acetilkolinesteraze.....                            | 22 |
| 7.3. Antipsihotici.....   | 24 |
| 8. Zahvale.....   | 30 |
| 9. Literatura.....  | 31 |
| 10. Životopis.....  | 35 |

## 1. SAŽETAK

Naslov: Psihofarmaci u oboljelih od demencije

Autor: Nikolina Vlajić

Demencija je oštećenje kognitivnih funkcija koje ometa radno i socijalno funkcioniranje, a ujedno predstavlja i jasno nazadovanje od prijašnje razine funkcioniranja. Prema uzrocima, demencije se dijele na reverzibilne i ireverzibilne. Pri postavljanju dijagnoze demencije treba biti oprezan, obzirom da se simptomi demencije mogu preklapati sa simptomima depresije i delirija, koji su reverzibilni i uspješno se mogu liječiti. Najčešći, a ujedno i najznačajniji predstavnik ireverzibilnih demencija je Alzheimerova bolest. Stvaranje senilnih plakova i hiperfosforilacija tau-proteina i dalje su u fokusu promatranja patofiziologije bolesti. Povećanje oksidativnog stresa i promjene u funkcioniranju stanica neurona uslijed navedenih promjena dovode do neurološkog propadanja. Progresivno propadanje kognitivnih funkcija, nemogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti, promjena u ponašanju i sve veće ovisnosti o pomoći članova obitelji i medicinskog osoblja su samo neki od simptoma demencije. Značajnije kognitivno propadanje može u velikog broja oboljelih dovesti i do teških poremećaja ponašanja. Dementne su osobe podložnije razvoju deluzija i halucinacija, što otežava njihovo liječenje i brigu o njima. Obzirom da još uvijek nije dostupan lijek protiv demencije, koriste se lijekovi koji ublažavaju simptome i prolongiraju smještanje bolesnih u hospicij. Trenutno su u uporabi blokator NMDA receptora memantin, i inhibitori acetilkolinesteraze – galantamin, rivastigmin i donepezil. Memantin smanjuje učinak glutamata na nastanak oksidativnog stresa u neuronima, a inhibitori acetilkolinesteraze nadoknađuju gubitak kolinergičkih puteva inhibicijom razgradnje acetilkolina u sinaptičkoj pukotini. Psihički i bihevioralni simptomi liječe se primjenom antipsihotika i benzodiazepina.

Ključne riječi: demencija, Alzheimerova bolest, bihevioralne i psihičke promjene, memantin, inhibitori acetilkolinesteraze

## 2. SUMMARY

Title: Psychopharmacological drugs in treatment of dementia

Author: Nikolina Vlajić

Dementia represents decline in cognitive functioning which interferes with working ability and social skills. Dementia can be divided in two categories, reversible and irreversible dementia, depending on what was the cause of illness. Since symptoms of dementia are overlapping with symptoms of depression and delirium (both treatable conditions), one should be careful when diagnosing dementia. Most common and most important type of irreversible dementia is Alzheimer's dementia. Aggregation of senile plaques and hyperphosphorylation of tau proteins are still in focus when talking about the pathophysiology of the disease. The increase of oxidative stress and therefore changes in functioning of neurons both lead to neurological decline. Progressive decline in cognitive functioning, inability to perform everyday activities, behavioral changes and dependence on help of family members or medical personnel are some of the symptoms of dementia. Significant cognitive deprivation in the majority of diseased can lead to behavioral impairment. People with dementia are prone to delusions and hallucinations, which makes their treatment quite challenging. Since there is no cure for dementia, only symptomatologic remedies are being used. These drugs reduce symptoms of dementia, but also delay admission to nursing homes. Currently used drugs are NMDA receptor antagonist memantine and acetylcholinesterase inhibitors- rivastigmin, galantamin and donepezil. Memantine decreases impact of glutamate on oxidative stress of neurons and acetylcholinesterase inhibitors restore loss of cholinergic pathways by inhibiting breakdown of acetylcholine in synaptic cleft. Behavioral and psychotic symptoms are treated with antipsychotics and benzodiazepines.

Key words: dementia, Alzheimer's disease, behavioral and psychotic symptoms, memantine, acetylcholinesterase inhibitors

### 3. UVOD

Demencija je skupina simptoma koji nastaju oštećenjem mozga, a ukazuju na kronično, progresivno propadanje kognitivnih funkcija. Pacijenti pokazuju teškoće u komunikaciji, računanju i pamćenju, mišljenju i prosuđivanju. Osim intelektualnoj deterioraciji, pacijenti s demencijom podložni su razvoju psihoza i deluzija, kao i agresivnog ponašanja, zbog čega nisu u mogućnosti voditi samostalan život te postaju ovisni o tuđoj pomoći. Prevalencija demencije u dobi od 65 godina je oko 5%, a rizik se svakih 5 godina udvostručuje. Drugim riječima, 40% osamdesetogodišnjaka oboli od demencije. Jednom dementnom pacijentu treba skrb najmanje 3 osobe, kako članova obitelji tako i zdravstvenih djelatnika. Troškovi njege i brige o pacijentu su visoki, a današnja medicina još uvijek nema odgovarajućeg lijeka koji bi zaustavio i preokrenuo procese neurološkog propadanja. Stoga je jasno da demencija postaje jedan od važnih javno-zdravstvenih problema. Za sada je jedina dostupna farmakološka terapija simptomatska i bazira se na kratkoročnom odgađanju daljnje progresije propadanja kognicije. U uporabi su antikolinergički lijekovi donepezil, rivastigmin, i galantamin, kao i blokator NMDA receptora memantin. Ovi lijekovi pospješuju kratkoročno očuvanje kognitivnih funkcija, odgađaju smještanje pacijenta u hospicij i djeluju pozitivno u sprječavanju ostalih neuropsihijatrijskih manifestacija. Simptomatsko liječenje psihoza postiže se uporabom atipičnih antipsihotika, a nesanica i agitacija benzodiazepinima. Načinu djelovanja i učinci navedenih lijekova bit će prikazani u ovom radu.

#### 4. DEMENCIJE

Brinar i sur. demencije definiraju kao stečene, generalizirane, kronične i najčešće ireverzibilne gubitke kognicije, kod kojih je budnost u potpunosti očuvana, a sadržaj svijesti poremećen. Demencija se dijagnosticira ako oštećenje kognitivnih funkcija ometa radno i socijalno funkcioniranje, a ujedno predstavlja i jasno nazadovanje od prijašnje razine funkcioniranja (1). Iako mogu nastati u bilo kojoj dobi, demencije primarno zahvaćaju stariju populaciju (oko 5% osoba između 65 i 74 godine te 40% starijih od 85 godina) (2).

Demencije se mogu podijeliti na nekoliko načina. Nekada se koristila podjela na kortikalne i subkortikalne, pri čemu je Alzheimerova bolest bila predstavnik kortikalne, a progresivna supranuklearna paraliza subkortikalne demencije. Danas je ta podjela opsolentna, s obzirom da je utvrđeno kako najčešće postoje i kortikalna i subkortikalna oštećenja istovremeno u raznim demencijama. Daljnja podjela demencija je na Alzheimerove i ne-Alzheimerove, kao i na one reverzibilnog i ireverzibilnog uzroka (2). Najčešća podjela demencija prikazana je u tablici 1.

Uzroci demencija mogu biti raznoliki, a s obzirom da je oko 10% demencija reverzibilnog karaktera, treba u obzir uzeti sve moguće uzroke (1). U diferencijalnoj dijagnostici posebice je koristan memo-VITAMINS koji uključuje najčešće uzroke: vaskularne, infektivne, toksično-metaboličke, autoimunosne, metastatske/neoplastične, ijetrogene, neurodegenerativne i sistemske (1). Neki od najčešćih primjera reverzibilne demencije su strukturne moždane promjene (npr. normotenzivni hidrocefalus), metabolički poremećaji (npr. hipotireoza, deficit vitamina B12) i intoksikacija (npr. olovo) (2). Reverzibilne demencije mogu uzrokovati polagano propadanje kognicije, a primjenom medikamentozne terapije, simptomi demencije mogu se ukloniti. Nasuprot reverzibilnim demencijama, uzroci ireverzibilnih demencija ne mogu se otkloniti i neurološko propadanje ne može se zaustaviti. Najčešće vrste ireverzibilnih demencija su Alzheimerova, demencija s Lewyjevim tjelešcima, frontotemporalna i vaskularna demencija, koje će biti prikazane u ovom radu. Osim reverzibilnih i ireverzibilnih demencija, u kliničkoj praksi susreće se još jedan oblik, naziva pseudodemencija, u čijoj podlozi je depresija. Pseudodemenciju od demencije možemo razlučiti po apatiji i abuliji



koja su prisutne kod depresivnih osoba, a simptomi demencije se uklanjaju odgovarajućom terapijom (2).

Tablica 1. Podjela najčešćih demencija

| PODJELA                                  | PRIMJERI   |
|--|--|
| Primarne neurodegenerativne (kortikalne) | Alzheimerova bolest Frontotemporalne demencije Miješana demencija s komponentom Alzheimerove bolesti   |
| Vaskularne                               | Lakunarna bolest (npr. Binswangerova bolest)<br>Multiinfarktna demencija   |
| Povezane s Lewyevim tjelešcima           | Difuzna bolest Lewyevih tjelešaca<br>Parkinsonova bolest s demencijom<br>Progresivna supranuklearna paraliza<br>Kortikobazalna degeneracija gangliona                                |
| Toksične                                 | Demencija zbog alkoholizma<br>Demencija zbog otrovanja teškim metalima ili drugim toksinima  |
| Infektivne                               | Demencija radi gljivičnih infekcija (npr. kriptokokna)<br>Demencija radi spiroheta (npr. sifilis, Lymeska bolest)<br>Demencija radi virusnih infekcija (npr. HIV, postencefalitična) |
| Prionske                                 | Creutzfeldt–Jakobova bolest  |
| Posljedica anatomskih oštećenja mozga    | Tumor mozga<br>Normotenzivni hidrocefalus<br>Subduralni hematoma (kronični)  |

Izvor: MSD priručnik dijagnostike i terapije, 2010.

## Simptomi i znakovi

Iako demencija uzrokuje globalno oštećenje kognicije, a simptomi su trajnog karaktera, možemo ih podijeliti na rane, srednje i kasne simptome (2).

### Rani simptomi:

1. Oštećeno kratkoročno pamćenje
2. Otežano učenje i pamćenje novih informacija
3. Teškoće u obavljanju svakodnevnih aktivnosti (plaćanje računa, snalaženje u prostoru)
4. Poremećeno apstraktno mišljenje
5. Jezične teškoće

### Simptomi srednje faze:

1. Nemogućnost učenja i prisjećanja nedavnih događaja
2. Potreba za pomoći pri izvođenju svakodnevnih aktivnosti (kupanje, hranjenje, oblačenje)
3. Poremećaj ponašanja (lutanje, fizička agresivnost, agitacija)
4. Javljanje psihotičnih simptoma (halucinacije, deluzije)
5. Poremećaji raspoloženja i ličnosti (razdražljivost, anksioznost, depresija, egocentričnost)

### Simptomi kasne faze:

1. Nemogućnost samostalnog obavljanja svakodnevnih aktivnosti (nepokretnost)
2. Inkontinencija
3. Potpuni gubitak kratkoročnog i dugoročnog pamćenja
4. Afazija
5. Javljanje komorbiditeta (upala pluća, pothranjenost, dekubitusi)

## Dijagnosticiranje demencije

U dijagnosticiranju demencija koristi se DSM-5 klasifikacija, koja ih razvrstava u blage i teške kognitivne poremećaje. Blagi kognitivni poremećaj (MCI) je postojanje subjektivnog osjećaja poremećaja pamćenja, pri kojem osoba uz normalnu svakodnevnu aktivnost zamjećuje i tuži se na probleme s pamćenjem (1). MCI se može objektivizirati pomoću testova imenovanja, kratkoročnog pamćenja i verbalne memorije, a rezultati testova ukazuju na oštećeno pamćenje u usporedbi s kontrolnim skupinama ispitanika iste dobi (2). Mnoge studije su pokazale kako kod visokog postotka osoba s dijagnosticiranom MCI, ona nakon nekog vremena prijeđe u Alzheimerovu bolest. Stoga se MCI često promatra kao prijelazni oblik između normalnog kognitivnog statusa i Alzheimerove bolesti (1). Nasuprot MCI, teški kognitivni poremećaj karakterizira gubitak sposobnosti računanja, učenja i pričanja, kao i nemogućnost samostalnog izvođenja svakodnevnih aktivnosti (potreba asistencije prilikom plaćanja računa, uzimanja lijekova...) (3).

Pri dijagnosticiranju demencije najbitniji je detaljan klinički pregled, kojim se trebaju otkriti (i otkloniti) uzroci moguće reverzibilne demencije. Zbog na prvi pogled veoma sličnih simptoma, najveću teškoću u postavljanju dijagnoze demencije predstavlja razlikovanje delirija i demencije. Smetenost, poremećaj kognicije, dezorijentiranost u vremenu i prostoru, nerazumljiv govor, halucinacije, promjene ličnosti i emocija su samo neki od simptoma koji uzrokuju dilemu (2). No, usprkos tome, detaljno uzimanje anamneze i statusa mogu nam biti od velike pomoći. Naime, iako su i delirij i demencija karakterizirani oštećenjem kognicije, u delirantnih pacijenata temeljno je oštećenje pažnje, za razliku od dementnih, kod kojih je primarno oštećeno pamćenje. Nadalje, delirij je akutno stanje uzrokovano intoksikacijom lijekovima, bolešću (npr. infekcije, metabolički, neurološki poremećaji) ili u sklopu apstinencijskog sindroma, dok je demencija kronično, sporije i progresivno oštećenje kognicije. Ostale razlike između delirija i demencije vidljive su u tablici 2.

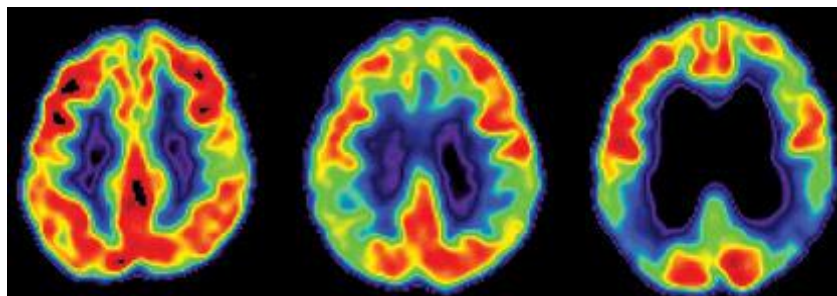
Tablica 2. Razlike između delirija i demencije

| OBILJEŽJE                           | DELIRIJ  | DEMENCIJA   |
|-------------------------------------|--|---|
| Početak                             | Nagao s jasnim trenutkom početka   | Spor i postupan, s nesigurnim trenutkom nastupa simptoma  |
| Trajanje                            | Danima ili tjednima, premda može i dulje   | Obično trajno   |
| Uzrok                               | Gotovo obično drugi uzrok (npr. infekcija, dehidracija, početak ili prestanak uzimanja nekih lijekova) | Obično kronična bolest mozga (npr. Alzheimerova bolest, demencija Lewyevih tjelešaca, vaskularna demencija) |
| Tijek                               | Obično reverzibilan  | Sporo progresivan   |
| Tijekom noći                        | Gotovo uvijek pogoršanje   | Obično pogoršanje   |
| Utjecaj na pažnju                   | Značajno oštećena  | Nema utjecaja dok demencija ne postane teška  |
| Utjecaj na stupanj svijesti         | Različit, od inertnosti do živahnosti  | Nema utjecaja dok demencija ne postane teška  |
| Orijentiranost u vremenu i prostoru | Različita  | Oštećena  |
| Uporaba govora                      | Usporen, obično nepovezan i neprikladan  | Ponekad je otežano pronalaženje pravih riječi   |
| Pamćenje                            | Razlikuje se   | Izgubljeno, osobito za nedavne događaje   |
| Potreba za medicinskom skrbi        | Hitna  | Postoji potreba, ali nije hitna   |

Izvor: MSD priručnik za dijagnostiku i terapiju, 2010

Psihologijska obrada obuhvaća cijeli niz testova koji istražuju promjene u kogniciji bolesnika. U testu kratkoročnog pamćenja ispitanik zamjećuje tri predmeta kojih se mora prisjetiti nakon pet minuta. S obzirom da osobe sa poremećajem pamćenja zaboravljaju jednostavne informacije u vremenu od tri do pet minuta, ovaj test je najprimjereniji u detektiranju MCI. Test imenovanja predmeta iziskuje od pacijenta nabranje predmeta pojedine kategorije, kao npr. životinje, biljke ili dijelove namještaja (2)

Osim kliničkog pregleda, dijagnostički su od koristi i laboratorijski nalazi koji uključuju kompletnu krvnu sliku (KKS), razine tiroksin stimulirajućeg hormona (TSH), jetrene probe i razinu vitamina B12 u krvi (2). Radiološke metode kao što su kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR) potvrđuju dijagnozu specifičnim nalazima pojedinih regija mozga, a od koristi su i jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (SPECT) kao i pozitronska emisijska tomografija (PET) koje ukazuju na promjene cirkulacije i metabolizma pojedinih moždanih regija. (2)



Slika 1. PET radiološka metoda prikaza metabolizma glukoze u mozgu. Lijeva slika prikazuje normalni metabolizam glukoze, označen žutom i crvenom bojom, u zdravom mozgu. Središnja slika pokazuje smanjenje metabolizma glukoze uslijed razvoja MCI.

Desna slika pokazuje značajno smanjenje metabolizma glukoze u oboljelog od Alzheimerove demencije.

Izvor: <http://www.berkeley.edu/news/media/releases/2009/07/images/alzheimer.jpg>  
dana 14.5.2016.

## 5. IREVERZIBILNE DEMENCIJE

### 5.1. Alzheimerova demencija

Alzheimerova demencija je progresivna degenerativna bolest središnjega živčanog sustava i najčešći je uzrok (čak 60-80% slučajeva) demencije u osoba starijih od 65 godina (3). Osim u izoliranom obliku, bolest se može manifestirati istovremeno s drugim oblicima demencija, pod zajedničkim nazivom miješana demencija.

Prvi i dominantan simptom bolesti je poremećaj pamćenja, u vidu teškoća u prisjećanju nedavnog razgovora, imena ili događaja, a na koji se nadovezuju apatija i depresija. Kasnije se javljaju poremećaji govornih funkcija, praksije i gnostike koji uzrokuju nemogućnost izvođenja dnevnih aktivnosti, promjene u ponašanju i ličnosti bolesnika kao i narušavanje kognitivnih funkcija.

Iako je uzrok nastanka Alzheimerove bolesti i dalje nepoznat, smatra se da nastaje interakcijom gena i okolišnih čimbenika (1). Najčešće se pojavljuje sporadično, no u 5% slučajeva nasljeđuje se familijarno, a geni se nasljeđuju autosomno dominantno uzrokujući pojavu prvih simptoma prije 60. godine života (1). Mutacije tri gena odgovorna su za nasljedni oblik bolesti: APP, PSEN1 i PSEN2. Osim ovih gena, uočena je povezanost između APOE-ε4 i povećane incidencije oboljelih od Alzheimerove bolesti (3). Gen za APOE, naime, dolazi u tri oblika-ε2, ε3 i ε4. APOE-ε3 je najčešći oblik i ne utječe na razvoj Alzheimerove bolesti, APOE-ε2 snižava rizik za oboljenje, dok APOE-ε4 ne samo da povećava rizik, već i snižava dobni prag za nastanak prvih simptoma bolesti (3). Što se tiče okolišnih čimbenika, u sve većem broju istraživanja (3) uviđa se povezanost prehrane, načina života i rizika za pojavu Alzheimerove demencije.

Pušenje, prekomjerna tjelesna težina, povišena koncentracija kolesterola u krvi i hipertenzija su faktori rizika, dok su svakodnevna tjelesna aktivnost i zdrava ishrana protektivni čimbenici (3, 4) Traumatska ozljeda glave je još jedan bitan čimbenik za nastanak Alzheimerove demencije. Ako TBI rezultira gubitkom svijesti i posttraumatskom amnezijom u trajanju od pola sata, naziva se umjerenom ozljedom, a ako amnezija traje duže od 24 sata, tada se naziva teškom ozljedom. Prema istraživanjima (3), umjerena TBI povećava incidenciju za nastanak Alzheimerove demencije za dva puta, dok teška povećava incidenciju za čak 4.5 puta.

## Patohistološki nalaz

U patološkom nalazu post mortem u oboljelih od Alzheimerove bolesti nalazi se izražena kortikalna atrofija, posebice hipokamalnog područja, dok histološki nalaz ukazuje na nakupine izvanstaničnih senilnih plakova i unutarstaničnih neurofibrilarnih vlakana. Neuritički senilni plakovi sadržavaju depozite beta-amiloida ( $A\beta$ ) koji nastaju proteolitičkom razgradnjom amiloidnog prekursornog proteina (APP). U normalnim uvjetima APP se razgrađuje pomoću alfa-sekretaze, a stvoreni beta amiloid sadržava 40 aminokiselina i odstranjuje se iz mozga (1). No, u oboljelih od Alzheimerove bolesti, APP se počinje razgrađivati pomoću beta-sekretaze i gama-sekretaze, a u završnoj razgradnji također sudjeluju PRS1 i PRS2. Stvoreni  $A\beta$  sadržava 42 aminokiseline, nakuplja se i ne odstranjuje iz mozga.

Osim neuritičkih plakova izvanstanično i unutarstanično se stvaraju neurofibrilarna vlakna fosforiliranog tau-proteina. Tau-protein omogućuje aksonalni transport, a za njegovo normalno funkcioniranje potrebna je ravnoteža između fosforiliranog i nefosforiliranog oblika. Nakupljanjem abnormalnog beta-amiloida izvanstanično,  $Ca^{2+}$  ioni pojačano ulaze u stanicu uzrokujući hiperfosforilaciju tau-proteina.

Osim promjena u građi i funkciji proteina, u oboljelih od Alzheimerova također dolazi do propadanja kolinergičkih neurona, kao i acetilkolin-transferaze (acetilkolin sintetizirajućeg enzima) u hipokampusu (1). Najvjerojatniji uzrok je degeneracija Meynertove bazalne regije, kao i kolinergičkog septalno-hipokampalnog puta (1).

## Patofiziologija

Iako se dugo pretpostavljalo da depoziti  $A\beta$  uzrokuju oštećenja i propadanje neurona u Alzheimerovoj demenciji, najnovija istraživanja (5, 6) pokazuju kako su najvjerojatniji uzrok  $A\beta$  topivi oligomeri, a ne  $A\beta$  depoziti. Prema novim saznanjima (6), topivi  $A\beta$  oligomeri oštećuju neurone, a posljedično dolazi do nakupljanja senilnih depozita u regijama oštećenih neurona. U prilog tome govori činjenica da tijekom obdukcije nalaz senilnih plakova u mozgu ne mora korelirati s težinom kliničke slike bolesnika za života. Drugim riječima, post mortem obdukcijski nalazi mogu otkriti velike nakupine  $A\beta$  senilnih

plakova, a da osoba za života nije imala kliničku sliku MCI ili Alzheimerove bolesti. Također vrijedi i obrnuto, da nalaz topljivih A $\beta$  oligomera u područjima hipokampusa i kortikalnih regija odgovornih za pamćenje koreliraju sa zaživotnim oboljenjem od Alzheimerove demencije, a pri tome senilni depoziti ne moraju biti prisutni u mozgu (6).

Iako točan mehanizam oštećenja neurona još uvijek nije poznat, pretpostavlja se da patološke koncentracije A $\beta$  oligomera uzrokuju hiperstimulaciju N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora, bilo inhibicijom ponovne pohrane glutamata, bilo stimulacijom glij stanica na povećanu proizvodnju istih. Hiperstimulirani NMDA receptori posljedično dovode do povećanog ulaska kalcijevih iona u citoplazmu neurona. Višak kalcijevih iona ne samo da uzrokuje hiperfosforilaciju tau-proteina, već i poremećaj rada mitohondrija i signalizacijskog mehanizma stanice, kao i oksidativni stres stanice. Svi ovi događaji su preduvjet za disregulaciju neurotransmitora i nepravilno međustanično funkcioniranje neurona (6).

## Dijagnostika

Definitivnu dijagnozu Alzheimerove demencije možemo postaviti tek post mortem, obdukcijom i biopsijom mozga. Zaživotno, osim kliničkog pregleda, koriste se brojni neurološki i biokemijski testovi, kao i radiološke metode, koji nam pomažu u postavljanju dijagnoze. U neurokognitivnom ispitivanju od velike koristi je Mini Mental Status, kojim se odgovori pacijenta vrednuju bodovima od 0 do 30. Broj točnih odgovora MMS-a 20 od 30 ukazuje na blagu, 18 na umjerenu, a manje od 10 točnih odgovora na tešku demenciju (1).

Laboratorijsko ispitivanje trebalo bi uključivati mjerenje razine hormona štitnjače, vitamina B12 i folne kiseline u krvi, kao testiranje na HIV i boreliju (1). Punkcijom likvora mjere se razine beta-amiloida, fosforiliranog tau-proteina (P-tau) i sveukupnog tau-proteina (T-tau), a test ima veliku vrijednost zbog visoke specifičnosti od 80% i osjetljivosti od 90,2% (1). Nalaz niske razine beta-amiloida u kombinaciji s visokim vrijenostima T-tau i P-tau usmjeravaju dijagnozu prema Alzheimerovoj bolesti (1). Radiološke metode uključuju nalaz atrofije moždane kore i hipokampalne regije, uz



povećanje moždanih komora (CT i MR), kao i smanjene cirkulacije i metabolizma glukoze u temporalnim regijama mozga (SPECT, PET-CT) (1).

## 5.2. Demencija s Lewyjevim tjelešcima

Demencija s Lewyjevim tjelešcima (DLB) je kronično kognitivno propadanje koje prethodi ili se pojavljuje istovremeno sa simptomima parkinsonizma (1). Karakteristika ove demencije je patohistološki nalaz eozinofilnih okruglastih Lewyjevih tjelešaca (nakupina sinaptičkog proteina  $\alpha$ -sinukleina) u citoplazmi neurona korteksa (2). Osim u DLB, ove inkluzije nalaze se i kod oboljelih od Parkinsonove bolesti, ali zahvaćaju drugi dio mozga (substantia nigra) (3).

Dok kognitivno propadanje nalikuje onom u ostalih demencija, ekstrapiramidni simptomi razlikuju se od onih kod Parkinsonove bolesti. Kod DLB-a se početno javlja aksijalni rigiditet s nestabilnošću hoda, dok se tremor javlja u kasnijim fazama. Kao dominantni kognitivni poremećaji javljaju se egzekutivna disfunkcija, poremećaj pažnje, smanjena brzina mentalnog procesuiranja i smanjeno vizualno-spacijalno funkcioniranje. Od ostalih simptoma izražene su fluktuacije pažnje i budnosti, a faze lucidnosti se izmjenjuju sa fazama konfuzije, u razmacima od nekoliko dana do nekoliko tjedana (2). Poremećaji spavanja prisutni su u obliku hipersomnije i parasomnije (motorički nemir u REM fazi sna) (1). Vizualne halucinacije učestalo se ponavljaju, dok u 50-65% bolesnika nastaju i bizarne, kompleksne iluzije (2). Učestalo se javljaju autonomna disfunkcija, sinkope i padovi, a pacijenti pokazuju i veliku osjetljivost na antipsihotike.

Dijagnoza DLB-a se postavlja na temelju kliničke slike, sa prisutnošću dva od tri obilježja- poremećaji kognicije, parkinsonizam i vidne halucinacije. (2) Ponavljani padovi, sinkope i osjetljivost na antipsihotike potvrđuju dijagnozu. S obzirom na preklapanje simptoma u DLB i Parkinsonovoj bolesti, dijagnozu DLB-a postavljamo kada prevladavaju simptomi oštećenja kognicije i promjena ponašanja, a dijagnozu Parkinsonove bolesti kada prevladavaju simptomi motoričkog deficita. Pri tome treba uzeti u obzir trajanje parkinsonizma, koje u DLB ne smije prethoditi kognitivnim poremećajima više od godine dana (1). Radiološke i laboratorijske pretrage ne pokazuju

karakteristične promjene za DLB, ali mogu koristiti diferencijalno dijagnostički za isključenje ostalih demencija. U tablici 3 prikazane su neke razlike između Alzheimerove i DLB, koje mogu pomoći u diferencijalnoj dijagnostici.

Tablica 3. Razlike između Alzheimerove i demencije Lewyjevih tjelešaca

| OBILJEŽJE               | ALZHEIMEROVA BOLEST  | DEMENCIJA LEWYEVIH TJELEŠCA  |
|-------------------------|--|--|
| Patologija              | Senilni plakovi, neurofibrilarni snopići i nakupine $\beta$ -amiloidnog proteina u korteksu i subkortikalnoj sivoj tvari | Inkluzije Lewyjevih tjelešaca u neuronima korteksa                                       |
| Epidemiologija          | Zahvaća dvostruko više žena  | Zahvaća dvostruko više muškaraca   |
| Nasljednost             | Obiteljska u 5–15% slučajeva   | Rijetko se pojavljuje u obiteljima   |
| Svakodnevne fluktuacije | Nešto  | Izražene   |
| Kratkotrajno pamćenje   | Gubi se rano u bolesti   | Manje zahvaćeno; poremećaji budnosti i pažnje izrazitiji su od smetnji pamćenja          |
| Parkinsonizam           | Vrlo rijedak, nastaje kasno u bolesti; normalan hod  | Izražen, vidljiv rano u tijeku bolesti; prisutna je aksijalna rigidnost i nestabilni hod |
| Autonomna disfunkcija   | Rijetko  | Česta  |
| Halucinacije            | Nastaje u oko 20% bolesnika, obično kad bolest umjereno napreduje  | Nastaje u oko 80%, obično rano u tijeku bolesti; najčešće su prisutne vidne halucinacije |

Izvor: MSD dijagnostički i terapijski priručnik, 2010.

### 5.3. Frontotemporalna demencija

Frontotemporalna demencija (FTD) klasificira se kao dio velike skupine bolesti i stanja, udruženih pod imenom frontotemporalna lobarna degeneracija. FTD nastaje degeneracijom čeonog i temporalnog režnja, dok su sposobnosti vezane uz parijetalni režanj očuvane (1). Od ostalih demencija se razlikuje primarno po nastupu bolesti u ranoj životnoj dobi, kao i po familijarnom pojavljivanju do u čak 60% oboljelih (1). FTD obuhvaća velik broj kognitivnih poremećaja, koji se ovisno o dominantnom simptomu svrstavaju u bihevioralnu FTD, primarnu progresivnu afaziju (PPA) ili semantičku demenciju.

#### 1) Bihevioralna frontotemporalna demencija

Ova podvrsta FTD-a se manifestira primarno promjenom ponašanja i ličnosti pacijenta zbog zahvaćenosti orbitobazalnog dijela čeonog režnja (2). Pacijenti postaju impulzivni, gube socijalne inhibicije i nerijetko zapuštaju osobnu higijenu. Karakteristika ove demencije je također nedosljednost, inercija i mentalna rigidnost (1). U pojedinim pacijenata se javlja Klüver-Bucyev sindrom koji obuhvaća emocionalnu zatupljenost, hiperseksualnost, hiperoralitet i vidnu agnoziju (2). Poremećaji govora su prisutni u obliku eholalija i perseveracija, a logopenija također može biti izražena (2).

U bolesnika s ovom vrstom FTD-a kognitivni testovi obično pokazuju dobre rezultate, stoga je bitno provesti i testove kojima se ispituju promjene ličnosti ponašanja (Wisconsin-test, Stroop-test...) (1). Radiološke metode korisne su zbog slikovnog prikaza morfološki promijenjenog mozga i moždane funkcije – frontotemporalna atrofija (MR), smanjena cirkulacija i metabolizam u čeonim i temporalnim regijama (SPECT, PET) (1).

## 2) Primarna progresivna afazija

Primarna progresivna afazija (PPA) je podvrsta FTD-a u kojoj jezična funkcija propada zbog atrofije anterolateralnih temporalnih režnjeva, stoga dolazi do deterioracije govorne ekspresije, s logopenijom i nominalnom afazijom. Progresijom bolesti dolazi do promjena u ponašanju i ličnosti bolesnika. U dijagnosticiranju PPA koriste se neuropsihološka testiranja u kojima pacijenti pokazuju oštećenje verbalne fluentnosti (npr. ne mogu nabrojati imenice koje započinju određenim slovom) (1). Radiološke pretrage ukazuju na atrofiju prednje lijeve peri-Sylvijeve regije u kojoj se nalazi centar za motoričku ekspresiju govorom (MR), kao i smanjenu cirkulaciju i metabolizam istog područja (PET i SPECT) (1). Prema Brinar i sur., dijagnoza PPA se stoga postavlja na temelju kliničke slike, ako je govorni poremećaj jedini simptom koji pokazuje progresivno pogoršanje u posljednje dvije godine, uz potvrdu dijagnoze radiološkim metodama i neuropsihološkim testiranjem (1).

## 3) Semantička demencija

Podvrsta FTD u koje bolest započinje gubitkom dugotrajnog pamćenja, a bolesnik se tuži na nemogućnost prisjećanja pojedinih riječi (1). Bolesnik često u nemogućnosti prisjećanja nekog pojma razvija semantičku parafrazu te zamjenjuje određeni naziv nekim drugim nazivom (1). Orijentacija i kratkoročna memorija dugo ostaju očuvane, što omogućuje bolesniku gotovo normalno obavljanje svakodnevnih aktivnosti (1). Dijagnoza se postavlja neuropsihološkim testiranjem u kojem bolesnici pokazuju deficit pri imenovanju pojedinih slika i razumijevanju pojedinih riječi, kao i smanjenu verbalnu fluentnost određene semantičke kategorije (npr. nabranje određenih vrsta životinja) (1). Radiološke dijagnostičke metode pokazuju atrofiju frontotemporalne regije (MR), te smanjenu cirkulaciju i metabolizam iste regije (SPECT, PET) (1).

Patohistološke promjene u FTD-u mogu se pojaviti u četiri karakteristična oblika: mikrovakuolizacija bez neuronalnih inkluzija, ubikvitaran tip inkluzija, Pickov tip inkluzija i FDT uzrokovan mutacijama tau-proteina.

#### 5.4. Vaskularna demencija

Vaskularna demencija označuje akutno ili kronično kognitivno propadanje, nastalo kao posljedica moždanog udara. Ovisno o vrsti infarkta, vaskularne demencije možemo podijeliti na multiinfarktne demencije (nastaju u opskrbnim područjima velikih krvnih žila), Biswangerovu bolest (multipli lakunarni infarkti u bazalnim ganglijima ili subkortikalnoj bijeloj tvari) i stratešku infarktenu demenciju (pojedinačni infarkti na područjima važnim za kognitivne funkcije) (1).

Simptomi su slični kao i u ostalih demencija, s razlikom u sporij progresiji bolesti. S obzirom na primarni uzrok u podlozi ove demencije, napredovanjem neurološkog propadanja često dolazi i do fokalnih neuroloških deficita, kao što su abnormalnosti hoda, hemiplegija, slabost ekstremiteta, pseudobulbarna paraliza praćena patološkim smijehom i plakanjem (2).

Dijagnoza se postavlja kliničkim pregledom, preboljelim moždanim udarom, radiološkim metodama kojima potvrđujemo nalaz multiplih ili lakunarnih infraciranih područja te rezultatom na Hachinskijevoj tablici (1). Hachinskijeva tablica od velike je koristi u diferenciranju vaskularne i Alzheimerove demencije. S obzirom na klinički nalaz pojedinih simptoma, zbrajaju se bodovi, tako da manje od 4 boda ukazuju na Alzheimerovu, a više od 7 na vaskularnu demenciju. Tablica 4. Modificirana Hachinskijeva tablica sa popisom kliničkog nalaza i bodovanja pojedinog simptoma priložena niže u tekstu.

Tablica 4. Modificirana Hachinskijeva tablica

| NALAZ   | BODOVI* |
|---|---------|
| Nagla pojava simptoma   | 2       |
| Propadanje na mahove (npr. propadanje pa stabilno stanje pa propadanje)                                     | 1       |
| Promjenljivi tijek  | 2       |
| Noćna smetenost   | 1       |
| Relativno očuvana osobnost  | 1       |
| Depresija   | 1       |
| Somatske tegobe (npr. trnjenje u rukama, nespretnost u rukama)  | 1       |
| Emocionalna nestabilnost  | 1       |
| Hipertenzija trenutno izražena ili u ranijoj anamnezi   | 1       |
| Preboljeli moždani udar   | 2       |
| Dokazi o aterosklerozi drugih dijelova tijela (npr. PAB, AIM)   | 1       |
| Žarišni neurološki simptomi (npr. hemipareza, homonimna hemianopsija, afazija)                              | 2       |
| Žarišni neurološki znakovi (npr. jednostrana slabost, gubitak osjeta, asimetrični refleksi, znak Babinskog) | 2       |

PAB = bolest perifernih arterija.

\*Ukupni zbir: <4 ukazuje na primarnu demenciju (npr. Alzheimerovu bolest); 4–7 = neodređeno; i >7 ukazuje na vaskularnu demenciju.

Izvor: MSD dijagnostički i terapijski priručnik, 2010

## 6. BIHEVIORALNI I PSIHOTIČNI SIMPTOMI U OBOLJELIH OD DEMENCIJE

Usljed neuroloških zbivanja i progresije bolesti, dementni bolesnici imaju sklonost razvoju bihevioralnih i psihotičnih simptoma (BPSD). BPSD se poglavito manifestira u obliku halucinacija, deluzija i psihoza, a u nešto manjeg broja oboljelih kao depresija, anksioznost, agitacija, te fizička i verbalna agresija. Bolesnici postaju iznimno zahtjevni, uzrokujući povećani stres svojim njegovateljima, što nemali broj puta rezultira smještanjem bolesnika u hospicij (7). Incidencija deluzija i halucinacija ubrzano raste kroz prve dvije godine, po pojavi prvih simptoma i postavljanja dijagnoze demencije, nakon čega u trećoj godini slijedi plato (8). Simptomi traju par mjeseci do dvije godine, a njihova detekcija je bitna, kako bi se pacijentu pružila odgovarajuća njega i medikamentozna terapija.

Istraživanja su pokazala (7, 8) da pacijenti koji boluju od Alzheimerove demencije i imaju psihoze, pokazuju znatno lošije rezultate neuropsihijatrijskih testova od onih pacijenata koji imaju samo Alzheimerovu demenciju. Također, pacijenti s deluzijama imaju i veće neurodegenerativne promjene kore mozga (7, 10) kao i pet puta više razine PHF-tau proteina u entorinalnom i temporalnom korteksu (7). To nam ukazuje na činjenicu da što je kognitivno oštećenje veće, razvoj demencije je ubrzaniji i incidencija BPSD-a je veća (8). Prema Ropacki i sur. na povećanu incidenciju BPSD-a također utječu dob, dob pri kojoj je dijagnosticirana demencija i trajanje simptoma. Spol, obiteljska anamneza, razina školovanja i psihički poremećaji ne pokazuju relevantnu povezanost s nastankom BPSD-a.

### Diferencijalna dijagnostika

Jeste i sur. (7) u članku naglašavaju važnost razlikovanja deluzija u dementnih i onih u shizofrenih bolesnika, ponajprije zbog medikamentozne terapije. Kao što je već rečeno, u dementnih su najčešći oblici jednostavnih deluzija, s idejom potkradanja, dok su kod shizofrenih bolesnika deluzije poglavito kompleksne i bizarne. Halucinacije u dementnih su vizualnog, a u shizofrenih auditivnog karaktera, uključuju više glasova, koji

komentiraju kako pacijenta, tako i okolinu. S obzirom da i shizofreni bolesnici mogu razviti demenciju, treba imati na umu početak manifestacije psihoze. One će u shizofrenih biti prisutne od mladosti i javljati se više puta tijekom života, dok će se u dementnih pojaviti u starosti, a u uznapredovalim stadijima bolesti više neće biti manifestne, bilo zato što je došlo do remisije ili zato što ih pacijent više nije u stanju artikulirati. Premda se uz psihoze istovremeno može javiti depresija, pacijenti s demencijom rijetko imaju nagon za samoozljeđivanjem, dok je kod shizofrenih pokušaj samoubojstva prisutan u 50% oboljelih, od čega 10% uspije u nakani oduzimanja života (7).

Potreba za antipsihoticima u dementnih je značajno manja i kratkotrajnija od one kod shizofrenih pacijenata. Kako svaki lijek ima određene nuspojave, bitno je točno dijagnosticirati BPSD, kako bi terapija bila u odgovarajućim dozama i sa što manje negativnih posljedica po pacijenta.

#### Dijagnostički kriteriji BPSD-a

Pacijenti s demencijom često su dezorijentirani, konfuzni i nerazumljivi okolini, stoga je bitno razlikovati simptome demencije od bihevioralno psihotičnih simptoma. Pri dijagnosticiranju BPSD-a veoma je bitan klinički nalaz. Svakog pacijenta potrebno je pregledati i napraviti nekoliko testova kako bismo potvrdili radnu dijagnozu. U uporabi su najčešće BEHAVE-AD, senzitivnija varijanta BEHAVE-AD-FW i empirijska e-BEHAVE-AD skala. Osim navedenih, moguće je upotrijebiti i NPI upitnik. Razlike među njima su na prvi pogled male, ali dovoljne da neke od njih učine primjerenijima za uporabu od drugih (11).

NPI upitnik je kreiran za detekciju raznih neuropsihijatrijskih zbivanja, ali i za promatranje promjene izraženosti simptoma nakon početka primjene lijekova za određeno neuropsihijatrijsko stanje (12).



NPI obuhvaća cijeli niz skupina simptoma:

1. Deluzije
2. Halucinacije
3. Agitacija/agresija
4. Depresija/disforija
5. Anksioznost
6. Euforija
7. Apatija/indiferentnost
8. Dezinhibicija
9. Iritabilnost/labilnost
10. Poremećaj motorike
11. Poremećaji spavanja
12. Apetit/poremećaj jedenja

Kao što je vidljivo iz priloženog, NPI test osim psihijatrijskih detektira i somatski simptom apetita i promjene tjelesne težine pacijenta. Upitnik ispunjavaju članovi obitelji koji se brinu za pacijenta ili medicinsko osoblje u bolnicama ili hospicijima. Upitnik sadrži dio u kojem ispitanik bilježi kako se pojava određenog simptoma odražava na pacijenta i on se označava kao težina simptoma (blagi, umjereni i teški). Drugi dio se odnosi na samog ispitanika u kojem se bilježe jakost uznemirenosti koju ispitanik osjeća zbog prisutnosti simptoma pacijenta (od nema uznemirenosti do jaka uznemirenost). Osim toga, ispituje se i učestalost pojave simptoma (od rijetkog do veoma učestalog pojavljivanja).

Slično kao NPI, BEHAVE–AD test se također bazira na neuropsihijatrijskim promjenama, s razlikom u naglasku na psihičke poremećaje u oboljelih od demencije. Reisberg i sur. smatraju ispitivanje pojedinih kategorija (npr. deluzije ili halucinacije) detaljnijima i individualnijima kod primjene BEHAVE-AD i BEHAVE-AD-FW testova, nego NPI testa. Ovo istraživanje također pokazuje kako se ispitivanje apetita i promjene tjelesne težine pacijenta u NPI testu može očitovati kao čimbenik zabune, jer promjene u navedenim kategorijama ne moraju biti povezane sa BPSD-om, već s uporabom lijekova (11).

## 7. LIJEKOVI U LIJEČENJU DEMENCIJA

### 7.1. Memantin

NMDA je jedan od ionotropskih receptora u neuronima, kojeg aktivira ekscitirajuća molekula glutamata. Osim NMDA, glutamat aktivira još dva ionotropska receptora:  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionska kiselina (AMPA) receptor i kainatne receptore, kao što aktivira i metabotropne (mGluR1-mGluR8) receptore. NMDA je heterotetramer građen od dvije GluN1 i dvije GluN2 podjedinice. Za aktivaciju NMDA receptora, osim glutamata, potreban je glicin, kao i depolarizacija membrane neurona. Naime, NMDA receptor je blokiran izvanstaničnim ionima magnezija. Prilikom djelomične depolarizacije neurona (od -70mV do -40 mV), magnezijev ion se izbacuje iz pore receptora, te se kanal otvara i omogućen je ulazak kalcijevih iona (13). Dakle, pri membranskom potencijalu mirovanja, biti će aktivni samo AMPA i kainatski receptori, dok će za aktivaciju NMDA receptora biti potrebna depolarizacija neurona. Specifičnost NMDA receptora također je vidljiva i u činjenici da je to jedini receptor kojeg ekscitira glutamat, a da je propustan za kalcijeve ione. AMPA i kainatni receptori su propusni za natrijeve i kalijeve ione, dok je NMDA visokopropustan za kalcijeve, natrijeve i kalijeve ione. S obzirom da je NMDA receptor posebna vrsta kalcijevog kanala, dvostruko regulirana (i naponom i ligandom), njegova je aktivacija kompleksnija od aktivacije ostalih glutamatnih receptora. Naime, nakon egzocitoze glutamata u sinaptički prostor, glutamat se veže podjednakim afinitetom za sve ionotropne receptore (NMDA, AMPA i kainatne receptore). AMPA i kainatni receptori potom se odmah aktiviraju, a ako je ulazak natrijevih iona u stanicu dovoljno velik da izazove djelomičnu depolarizaciju postsinaptičkog neurona, magnezijevi ioni bit će istisnuti iz NMDA kanala, koji će se potom aktivirati ulaskom kalcijevih iona. Porast unutarstaničnog kalcija, koji prati otvaranje kanala NMDA receptora, dovodi do stvaranja dugotrajne potencijacije (LTP), odnosno dugotrajnog pojačanja snage sinapse (14). LTP je od velike važnosti u hipokampalnim regijama jer sudjeluje u procesu asocijacijskog učenja (13).

U Alzheimerovoj bolesti, centralni događaji su formiranje A $\beta$  oligomera, hiperfosforilacija Tau-proteina i povećani oksidativni stres. Recentno istraživanje (15) pokazalo je da topljivi A $\beta$  oligomeri uzrokuju hiperstimulaciju NMDA receptora te posljedično stvaranje molekula oksidativnog stresa i neuronsko oštećenje. Produkti oksidativnog stresa (ROS), superoksid i vodikov peroksid, nastaju u normalnim uvjetima u cijelom organizmu, a u mozgu sudjeluju kao signalne molekule u stvaranju LTP-a. No ako se njihova produkcija poveća, a mogućnost organizma da spriječi njihovo negativno djelovanje se smanji, nastaju upale, ishemije i neurodegenerativna oštećenja. Iako početno pozitivno djelovanje na hipokampalno stvaranje LTP-a te učenje i pamćenje, zbog hiperstimulacije NMDA receptora i povećanog oksidativnog stresa stanice, ROS u Alzheimerovoj bolesti dovode do oštećenja neurona i propadanja kognicije.

Memantin je nekompetitivni antagonist NMDA receptora, a u uporabi je kod oboljelih od srednje teške i teške Alzheimerove demencije, te DLB-a. Za receptor se veže slabim afinitetom, zbog čega je fiziološka funkcija sinapse očuvana. To znači da presinaptičko otpuštanje glutamata istiskuje memantin s NMDA receptora, omogućujući normalnu depolarizaciju postsinaptičkog neurona te normalnu funkciju hipokampalnih regija uključenih u pamćenje i učenje. Vežući se za receptor, memantin sprječava ulazak kalcijevih iona u stanicu, hiperfosforilaciju tau-proteina te prekomjerni oksidativni stres i povećano stvaranje ROS-a.

Istraživanja pokazuju da monoterapija memantinom poboljšava kognitivne funkcije, omogućuje održavanje svakodnevnih aktivnosti te smanjuje bihevioralne promjene i agitaciju u usporedbi sa placebom (16, 17, 18).

Česte nuspojave uporabe memantina su glavobolja, omaglica, pospanost, visoki krvni tlak, konfuzija i agitacija. Manje česte su povraćanje, halucinacije, poremećaji zgrušavanja krvi. Rijetke nuspojave su povezane s ekstrapiramidnim simptomima i javljaju se poglavito u mladih pacijenata (19).

## 7.2. Inhibitori acetilkolinesteraze

Acetilkinolin je neurotransmitor središnjeg i perifernog živčanog sustava, koji djeluje na više razina. Osim u posredovanju signala autonomnoga živčanog sustava, važan je dio neuromišićne spojnice. Također ima važnu ulogu u kolinergičkom putu iz *nucleus basalis* (Meynert) do limbičkog sustava. Progresijom Alzheimerove bolesti dolazi do oštećenja upravo ovih puteva i smanjenja koncentracije acetilkolina navedene regije mozga (20). Oštećene i uništene stanice ne mogu proizvesti dovoljno acetilkolina, a manjak neurotransmitora onemogućuje prijenos signala među stanicama. Ovi procesi smanjuju kognitivne sposobnosti bolesne osobe i uzrokuju progresiju bolesti (21). S obzirom da je demencija ireverzibilni proces uništavanja i propadanja neurona, razinu acetilkolina možemo održavati normalnom jedino inhibicijom njegove razgradnje.

Acetilkolinesteraza normalno razgrađuje acetilkinolin u sinaptičkoj pukotini veoma brzo nakon njegova otpuštanja iz presinaptičkog neurona. Hidroliza se zbiva u dvije faze, u prvoj se odvija vezanje acetilkolina na katalitičko mjesto AChE, te dolazi do hidrolize molekule na acetilirani enzim i slobodni kolin. U drugoj fazi se uz djelovanje vode raskida veza između acetilne skupine enzima (14). Aktivni dio AChE sastoji se od dvije podjedinice: jedne anionske i jedne esterske. Inhibitori AChE vežu se za jednu od te dvije podjedinice i na taj način ometaju normalnu razgradnju acetilkolina te dovode do povećanja njegove koncentracije. Osim direktnim povećanjem koncentracije acetilkolina i kompenzacije štete nastale uništenjem neurona u Alzheimerovoj bolesti, istraživanjima je uočeno dodatno djelovanje AChE. Naime, ovi lijekovi imaju i protuupalno djelovanje. Oni izravno utječu na slobodne radikale koji se prekomjerno stvaraju u Alzheimerovoj bolesti, a ujedno smanjuju i otpuštanja citokina iz mikroglije u mozgu (22).

Inhibitori AChE, odobreni od strane Food and Drug Administration (FDA) i European Medicines Agency, a u uporabi kod oboljelih od demencije su galantamin, rivastigmin i donepezil. Ova skupina lijekova koristi se kod blagih i srednje teških oblika Alzheimerove bolesti. Prvi inhibitor acetilkolinesteraze u uporabi bio je takrin, koji je povučen iz uporabe zbog izrazitog hepatotoksičnog učinka (21).

Donepezil je reverzibilni, selektivni AChE inhibitor koji se veže za anionsku podjedinicu AChE. Osim simptomatskog učinka, također odgađa daljnje odlaganje A $\beta$  oligomera i

stvaranje plakova. Primjenjuje se oralno, u obliku tableta ili otopine, lako prelazi krvno-moždanu barijeru, a vrijeme poluraspada od 70 sati omogućuje primjenu lijeka jednom dnevno. Početna doza iznosi 5 mg, a maksimalna dnevna doza je 23 mg (21).

Istraživanja su pokazala (23) kako uporaba većih doza ne donosi kliničko poboljšanje, a nuspojave su puno težeg oblika, nego kod primjene nižih doza lijeka.

Rivastigmin je potentni reverzibilni karbamatni inhibitor AChE, koji se veže na estersku podjedinicu enzima. Za razliku od donepezila, rivastigmin se neselektivno veže i za AChE i za butirilkolinesterazu. Lijek je dostupan u obliku tableta za oralnu primjenu. Zbog izraženih gastrointestinalnih simptoma, u smislu mučnine i povraćanja, te posljedičnog gubitka tjelesne težine, moguća je primjena lijeka u obliku transdermalnih flastera. Početna doza je 1,5 mg dva puta dnevno, a doza se postupno povećava do 6 mg dva puta dnevno (21). Rivastigmin je u primjeni ne samo kod oboljelih od Alzheimerove bolesti, već i kod DLB-a te demencije vezane uz Parkinsonovu bolest.

Galantamin je alkaloid, selektivni, reverzibilni inhibitor AChE koji se veže za anionsku podjedinicu enzima. Osim toga, veže se i za nikotinske receptore, što proširuje njegov utjecaj na neurotransmitere (GABA, glutamat, monoamini). Ova prednost galantamina očituje se u poboljšanju ne samo kliničke slike demencije već i psihijatrijskih simptoma shizofrenije, bipolarnog poremećaja i depresije. Početna doza lijeka je 4 mg dva puta dnevno, a povećava se do 12 mg dva puta dnevno (21).

AChE inhibitori imaju povoljan učinak na očuvanje kognitivnih funkcija, kao i na smanjenje BPSD. Također, utječu na poboljšanje svakodnevnog funkcioniranja (24). Radiološkim metodama (PET i SPECT) je uočeno da AChE inhibitori povećavaju regionalni cerebralni protok krvi, kao i metabolizam glukoze (24).

Nuspojave vezane uz uporabu ovih lijekova su povezane sa prekomjernom kolinergičkom aktivacijom. Najčešće se javljaju mučnina, abdominalni grčevi, proljev i bradikardija.

## Kombinacija memantina i inhibitora AChE

Recentne studije (25) su pokazale da je liječenje bolesnika s Alzheimerovom demencijom uspješnije ako se koristi kombinacija memantina i AChE inhibitora, nego monoterapija samo jednom od ove dvije vrste lijekova. Naime, kombinacija ovih lijekova odgađa smještanje pacijenta u hospicij, kao što utječe pozitivno na zdravstveni proračun. Uporaba lijekova je daleko isplativija od plaćanja hospicija, kao što i omogućuje bolesniku komforniji život sa obitelji.

## 7.3. Antipsihotici

Imajući na umu da je BPSD česta manifestacija dementnih, jasno je da je uporaba antipsihotika nezaobilazna terapija. Spektar djelovanja ove skupine lijekova je uistinu širok, te ih nalazimo u primjeni kod shizofrenih, maničnih, borderline poremećaja ličnosti, akutnih psihoza i deluzija (26). Štoviše, dostupnost atipičnih antipsihotika, koji za razliku od tipičnih imaju manje nuspojava i bolju efikasnost spram negativnih simptoma, učinili su ovu skupinu lijekova jednom od najupotrebljavanijih u psihijatrijskom liječenju.

Antipsihotike možemo podijeliti na antipsihotike:

I generacije, poput haloperidola i flufenazina, koji su snažni blokatori dopaminskih D2 receptora, te stoga često dovode do ekstrapiramidnih nuspojava (EPS). U ovu skupinu spadaju i sedativni antipsihotici, poput promazina i klorpromazina

II generacije, poput risperidona, olanzapina, kvetiapina, klorzapina, ziprasidona. Učinak ovih antipsihotika postiže se kombinacijom nešto slabije blokade D2 receptora, ali i brojnim učincima na druge receptore, poput serotoninских 5HT<sub>2A</sub> i 5HT<sub>2C</sub>. Ovi antipsihotici imaju manje EPS; ali mogu dovesti do porasta tjelesne težine, posebice klorzapin i olanzapin, do hipotenzije, posebice kvetiapin, klorzapin i risperidon, te do hiperprolaktinemije, posebice risperidon. Neki također izazivaju EPS, posebice ziprasidon i risperidon kod viših doza.

III generacije, poput aripiprazola, koji je prvi parcijalni agonist D2 receptora. Ovaj antipsihotik ima drukčiji profil nuspojava, ne izaziva porast apetita, ali može izazvati mučninu, nemir i akatiziju.

Antipsihotici su lijekovi sa primarnim djelovanjem na dopaminergičke D2 receptore, pri čemu se atipični i tipični razlikuju u dodatnom djelovanju na ostale receptore u prilog atipičnih antipsihotika. Tipični antipsihotici djeluju antagonistički na dopaminergičke D2 receptore, blokirajući učinak dopamina, stoga su njihovom primjenom izraženi ekstrapiramidni simptomi. Atipični antipsihotici djeluju ne samo preko dopaminergičkih, već i preko serotoninergičkih i adrenergičkih receptora, što uzrokuje svojevrsan balans u pojedinim moždanim regijama (nigrostrijatalni, mezokortikalni, mezolimbčki, i tuberoinfundibularni put) (26). Naime, u nigrostrijatalnom putu atipični antipsihotici se vežu za presinaptičke 5-HT<sub>2A</sub> receptore dopaminskih neurona, uzrokujući otpuštanje dopamina, što sprječava ili barem umanjuje pojavu EPS jer je motorička funkcija očuvana. Istim mehanizmom atipični antipsihotici djeluju u mezokortikanim putevima, a olanzapin dodatno djeluje i na otpuštanje acetilkolina, čime je spriječeno daljnje kognitivno propadanje.

Iz navedenog je vidljivo da atipični antipsihotici povećavajući razine dopamina u određenim regijama mozga, što je najviše izraženo u prefrontalnom korteksu, reduciraju kognitivno propadanje i motoričke smetnje, dok smanjujući razine dopamina u drugim dijelovima mozga imaju antipsihotičnu funkciju.

#### Nuspojave atipičnih antipsihotika

Iako su u širokoj primjeni, atipični antipsihotici pokazuju značajne nuspojave sa u najtežim slučajevima mogućim i fatalnim ishodom. U brojnim studijama (26, 27) je pokazana korelacija između korištenja atipičnih antipsihotika i metaboličkih promjena koje nastaju u pacijenata koji ih koriste. Povećanje tjelesne mase je glavni čimbenik i okidač za razvoj brojnih komorbiditeta. Atipični antipsihotici smanjuju osjetljivost stanica na inzulin te povećavaju incidenciju za nastanak dijabetes mellitusa tip II. Također, uzrokuju hiperlipidemiju koja povećava rizik za infarkt miokarda i CVI. 2005.g. FDA je

iznijela rezultate 17 randomiziranih kliničkih studija, koje su pokazale povećan rizik za smrtni ishod bilo kakvog uzroka u oboljelih od demencije, liječenih atipičnim antipsihoticima (26). Nastanku pneumonija najvjerojatnije pogoduje antikolinergičko djelovanje i blokada H1 receptora, što uzrokuje teškoće gutanja, sedaciju i aspiraciju progutanog sadržaja. Također su zabilježeni slučajevi duboke venske tromboze (DVT) pri uzimanju tipičnih i atipičnih antipsihotika (26). Hipotenzija, posebice ortostatska, učestala je pojava, kao i produljenje QT intervala, koje može dovesti do po život opasnih aritmija. Hipotenzija može dovesti do vrtoglavice i padova.

I učinak, kao i nuspojave antipsihotika, proizlaze iz njihovog mehanizma djelovanja, kao i receptorskog profila. Svaki antipsihotik je jedinstven po kombinaciji ovakvih učinaka. Najčešće nuspojave antipsihotika prikazuje tablica 5.



Tablica 5. Prikaz najčešćih nuspojava antipsihotika

|             | Sedacija | EPS  | Hipotenzija | Antikolinergički učinak |
|-------------|----------|------|-------------|-------------------------|
| Flufenazin  | +        | ++++ | +           | +                       |
| Haloperidol | +        | ++++ | +           | +                       |
| Klozapin    | +++      | 0    | +++         | ++                      |
| Olanzapin   | +        | +    | ++          | ++                      |
| Kvetiapin   | +++      | 0    | ++          | +                       |
| Risperidon  | +        | ++   | ++          | +                       |
| Ziprasidon  | +        | ++   | +           | +                       |
| Aripiprazol | +        | +    | ++          | +                       |

Izvor: tablica prilagođena i izrađena prema R.Tahir. Metabolic effects of atypical antipsychotics. US Pharm. 2007; 32(11):HS3-HS14

Osobe oboljele od demencije izrazito su osjetljive na nuspojave antipsihotika, mnogo više nego osobe kojima su antipsihotici prvobitno bili namijenjeni, a to su oboljeli od shizofrenije. Naime, shizofrenija se javlja u mlađoj odrasloj dobi, i prosječne doze antipsihotika u liječenju shizofrenije namijenjene su ovoj dobi. Stoga oboljeli od demencije trebaju značajno niže doze antipsihotika, kao što prikazuje tablica 6.

Tablica 6. Usporedba doziranja antipsihotika u oboljelih od demencije i shizofrenije

| Lijek       | Doza kod demencije (mg/dan) | Doza kod shizofrenije (mg/dan) |
|-------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Haloperidol | 0.25-2                      | 5-20                           |
| Kvetiapin   | 12.5-300                    | 300-800                        |
| Risperidon  | 0.25-2                      | 2-8                            |
| Klozapin    | 12.5-100                    | 150-600                        |
| Olanzapin   | 1.25-10                     | 10-30                          |

Izvor: tablica prilagođena i izrađena prema podacima iz:

- 1) N. S. Kate, S. S. Pawar, S. R. Parkar, N. S. Sawant. Adverse drug reactions due to antipsychotics and sedative-hypnotics in the elderly. J Geriatr Mental Health. 2015; 2(1):16-29
- 2) A. F. Lehman, J. A. Lieberman, L. B. Dixon, T. H. McGlashan, A. L. Miller, D. O. Perkins, J. Kreyenbuhl. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2004 [Internet] [pristupljeno 13.06.2016.] Dostupno na: [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf)

Antipsihotici nisu kontraindicirani u oboljelih od demencije. Međutim, svaki slučaj treba pažljivo razmotriti. Blagi simptomi poremećaja ponašanja mogu se ublažiti psihosocijalnom podrškom, tehnikama opuštanja, smanjenjem stresa u okolini (npr., buke), korekcijom oštećenog vida i sluha, terapijom glazbom i regulacijom dnevnog ritma. Međutim, u slučaju jakog nemira, agresivnosti te sumanutih ideja, antipsihotici predstavljaju snažno terapijsko sredstvo u ublažavanju ovih simptoma. Pri tome kod uvođenja antipsihotika vrijedi pravilo „start low go slow“, a maksimalna doza ne bi smjela biti viša od 1/3 prosječne doze u liječenju shizofrenije. Za razliku od shizofrenije, gdje je primjena antipsihotika kontinuirana, u oboljelih od demencije oni se primjenjuju kratkotrajno, i terapija se postupno ukida kada dođe do poboljšanja simptoma. Najveća količina dokaza postoji za risperidon, koji je trenutno i jedini antipsihotik koji je odobren u ovoj indikaciji. Drugi antipsihotik po količini dokaza je aripiprazol, a mogu se primijeniti i olanzapin i kветiapin. Kod svih osoba oboljelih od demencije u kojih je primijenjen antipsihotik, potrebna je svakodnevna kontrola tlaka, pulsa, stanja svijesti odnosno stupnja sedacije te mogućeg razvoja ekstrapiramidnih nuspojava (EPS). Kod zapažanja neželjenih reakcija potrebno je odmah sniziti ili ukinuti terapiju. Uz ovakav način primjene, vjerojatnost teških neželjenih reakcija, poput hipotenzije, sedacije, te posljedične dehidracije i hipostatske pneumonije, je mnogo manja.

## 8. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici, doc.dr.sc. Marini Šagud na pomoći u pripremi i izradi diplomskog rada. Također zahvaljujem obitelji i prijateljima na neizmjernoj potpori.

## 9. POPIS LITERATURE

1. Brinar V i sur. Neurologija za medicinare: Demencije. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
2. Ivančević Ž, Rumbolt Z, Bergovec M, Silobrčić V, Kuzman I, Štimac D i sur. MSD priručnik dijagnostike i terapije/ glavni urednik hrv.izd. Željko Ivančević. Delirij i demencije. 2.izdanje. Split: Placebo, 2010.
3. Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease Facts and Figures [Internet]. Alzheimers Association [pristupljeno 17.05.2016.]. Dostupno na: [https://www.alz.org/downloads/facts\\_figures\\_2014.pdf](https://www.alz.org/downloads/facts_figures_2014.pdf)
4. Mimica N, Presečki P, Sušac J, Kalinić D, Solenički G. Možemo li smanjiti rizik nastanka demencije. U: Neurologia Croatica. Croatian Congress on Alzheimer's Disease (CROCAD14). Šimić G., Mimica N., ur. 2014, Oct 1-4, Brela, Croatia.
5. Konietzko U. Gains and losses on the road to understanding Alzheimer's disease. Swiss Med Wkly. 2015
6. Tu S, Okamoto S, Lipton S, Xu H. Oligomeric A $\beta$ -induced synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. Mol Neurodegener. 2014;9:48
7. Jeste DV, Finkel S. Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias. Am J Geriatr Psychiatry. 2000; 8(1):29-34
8. Ropacki S.A., Jeste D.V. Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003. Am J Psychiatry. 2005; 162(11):2022-30

9. Stern Y., Albert M., Brandt J., Jacobs D.M., Tang M.X., Marder K. et al. Utility of extrapyramidal signs and psychosis as predictors of cognitive and functional decline, nursing home admission, and death in Alzheimer's disease: prospective analyses from the Predictors Study. *Neurology*. 1994;44(12):2300-7.
10. Zubenko GS, Moosy J, Martinez AJ, Rao G, Claassen D, Rosen J et al. Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia. *Arch Neurol* 1991;48(6):619-24.
11. Reisberg B, Monteiro I, Trossian C, Auer S, Schulman MB, Ghimire S et al. The BEHAVE-AD Assessment System: A Perspective, A Commentary on New Findings, and A Historical Review. *Dement Geriatr Cong Disord*. 2014;38(0):89-146.
12. Cummings JL, Mega M, Gary K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gorbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44(12):2308-14.
13. Judaš M, Kostović I. Temelji neuroznanosti. Zagreb: MD; 1997.
14. Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M. ur. Temeljna i klinička farmakologija. Jedanaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
15. De Felice FG, Velasco PT, Lambert MP, Viola K, Fernandez SJ, Ferreira ST. A $\beta$  oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine. *J Biol Chem* 2007;282:11590–11601.
16. Matasunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015

17. Nakamura Y, Kitamura S, Homma A, Shiosakai K, Matsui D. Efficacy and safety of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: results of a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in Japan. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(7):913-25.
18. Rive B, Gauthier S, Costello S, Marre C, Francois C. Synthesis and comparison of the meta-analyses evaluating the efficacy of memantine in moderate to severe stages of Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2013; 27(7): 573-582.
19. Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease. *Am Fam Physician* 2011;83(12):1403-1412.
20. Čolović MB, Krstić DZ, Lazarević-Pašti T, Bondžić AM, Vasić VM. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Curr Neuropharmacol*. 2013;11(3):315-335.
21. Terry AV, Buccafusco JJ. The Cholinergic Hypothesis of Age and Alzheimer's Disease-Related Cognitive Deficits: Recent Challenges and Their Implications for Novel Drug Development. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306(3):821-7.
22. Tabet N. Acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: anti-inflammatories in acetylcholine clothing! *Age Ageing* 2006;35(4):336-8.
23. Farlow M, Veloso F, Moline M, Yardley J, Brand-Schrieber E, Bibbiani F et al. Safety and tolerability of donepezil 23 mg in moderate to severe Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 2011; 11:57.
24. Shimizu S, Kanetaka H, Hirose D, Sakurai H, Hanyu H. Differential Effects of Acetylcholinesterase Inhibitors on Clinical Responses and Cerebral Blood Flow Changes in Patients with Alzheimer's Disease: A 12-Month, Randomized, and Open-Label Trial. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015;5(1):135-146.

25. Touchon J, Lachaine J, Beauchemin C, Granghaud A, Benoit R, Bineau S. The impact of memantine in combination with acetylcholinesterase inhibitors on admission of patients with Alzheimer's disease to nursing homes: cost-effectiveness analysis in France. *Eur J Health Econ.* 2013; 15(8):791-800.
26. Gareri P, Segura-Garcia C, Manfredi VGL., Bruni A, Ciambrone P, Cerminara G. Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review. *Clin Interv Aging.* 2014; 9:1363-1373 .
27. Uzun S, Kozumplik O. Nuspojave psihofarmaka u bolesnika sa neurokognitivnim poremećajima. U: *Neurologia Croatica. Croatian Congress on Alzheimer's Disease (CROCAD-14).* Šimić G., Mimica N. ur. 2014, Oct 1-4, Brela, Croatia

Slika 1. Madison C., Landau S., UC Berkeley, 2009 Jul 14



## 10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Nikolina Vlajić

Datum i mjesto rođenja: 26.09.1990. Zagreb, Hrvatska

Obrazovanje:

2009.-danas: Medicinski fakultet u Zagrebu

2004.-2009.: IV. gimnazija, Zagreb

1997.-2004.: OŠ Gustav Krklec

1995.-2004.: Škola za klasični balet

Aktivnosti:

2010.-danas aktivni član studentske udruge CroMSIC

2011.-2013. Asistent lokalnog dužnosnika za razmjene u sklopu udruge CroMSIC

2013.-danas lokalni dužnosnik za razmjene

2015. praksa u sklopu studentske razmjene u *Centro hospitalar "Sao Joao", Porto, Portugal*, na odjelu za endokrinologiju

Strani jezici:

Engleski (C1 stupanj), njemački (C1 stupanj)